

509,368

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/082239 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 7/48**, (74) **Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH**,  
31/505 Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02146 (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
3. März 2003 (03.03.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
102 14 257.2 28. März 2002 (28.03.2002) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]**; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜNGER, Joachim** /  
[DE/DE]; Wilhelm-Leuschner-Strasse 181, 64823  
Gross-Umstadt (DE). **KRUTMANN, Jean** / [DE/DE];  
Rathausplatz 19, 41844 Waberg (DE).
- (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** USE OF COMPATIBLE SOLUTES FOR INHIBITING THE RELEASE OF CERAMIDES

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON KOMPATIBLEN SOLUTEN ZUR INHIBIERUNG DER FREISETZUNG VON CE-  
RAMIDEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of compatible solutes for inhibiting the release of ceramides or for the prophylaxis  
and protection of human skin from premature aging and for the prophylaxis and protection of human skin from wrinkling.

(57) **Zusammenfassung:** Es wird die Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden bzw.  
zur Prophylaxe und zum Schutz menschlicher Haut vor vorzeitiger Hautalterung sowie zur Prophylaxe von und zum Schutz mensch-  
licher Haut vor Faltenbildung beschrieben.

WO 03/082239 A1

## **Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden**

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden bzw. zur Prophylaxe und zum Schutz menschlicher Haut vor vorzeitiger Hautalterung sowie zur Prophylaxe von und zum Schutz menschlicher Haut vor Faltenbildung.

10 Der Zellstoffwechsel von humanen Keratinozyten wird durch UV-Licht-Exposition beeinflusst. So bewirkt z.B. die UVA-Bestrahlung und die Bildung von Singulett-Sauerstoff die Freisetzung eines sogenannten "second messenger" aus der Zellmembran. Dieser "second messenger"  
15 aktiviert den Transkriptionsfaktor AP-2. Der Transkriptionsfaktor AP-2 induziert die Expression pro-entzündlicher Gene.

Die beispielsweise durch die UV-induzierte Freisetzung von Ceramiden, die spezielle "second messenger" sind, bewirkte Stoffwechselkaskade  
20 führt zu einer verstärkten Synthese von pro-entzündlichen Proteinen und reaktiven Sauerstoffspezies, welche Hautzellen schädigen können. Diese Zellschädigung ist ein wesentlicher Einflussfaktor für die Hautalterung, insbesondere vorzeitige Hautalterung und Faltenbildung der menschlichen  
25 Haut.

Es stellt sich somit die Aufgabe, die auf der verstärkten Freisetzung von Ceramiden beruhende Schädigung von Hautzellen zu bekämpfen.

30 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass kompatible Solute in vorteilhafter Weise zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden geeignet sind.

Kompatible Solute sind nach einer gängigen Definition Stressschutzstoffe von extrem halophilen und halotoleranten Eubakterien, die diese durch Biosynthese oder effektive Transportmechanismen in großen Mengen anreichern. Diese osmotisch aktiven Substanzen verhindern den Flüssigkeitsausstrom in das Medium (Austrocknen) und verdanken ihren Namen der Tatsache, daß sie auch in hoher cytoplasmatischer Konzentration (bis ca. 2 Molal) den Zellmetabolismus nicht beeinträchtigen, d.h. kompatibel mit dem Metabolismus sind. (nach: E.A. Galinski, M. Stein, B. Amendt, M. Kinder Comp. Biochem. Physiol., 117 (3) (1997) 357-365)

Die Erfindung betrifft somit die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden und die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Prophylaxe und zum Schutz menschlicher Haut vor vorzeitiger Hautalterung sowie die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Prophylaxe von und zum Schutz menschlicher Haut vor Faltenbildung.

Die Erfindung betrifft weiter die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den kompatiblen Soluten zur Herstellung von Zubereitungen geeignet zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden bzw. geeignet zur Prophylaxe und zum Schutz menschlicher Haut vor vorzeitiger Hautalterung bzw. zur Prophylaxe von und zum Schutz menschlicher Haut vor Faltenbildung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dasspatible Solute die beispielsweise durch Radikale und UV-Licht, insbesondere UV-A-Licht, induzierte Freisetzung von Ceramiden aus dem Membran- gebundenen Sphingomyelin inhibieren.

Durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung wird die Expression von Matrixmetalloproteinasen verhindert. Hierdurch kann wiederum der verstärkte Abbau von Kollagenfasern der Haut vermieden werden.

5

Durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung wird zudem die verstärkte Expression pro-entzündlicher Proteine, insbesondere die verstärkte Expression von Genen wie z.B. ICAM-1, verhindert.

10

Kompatible Solute inhibieren die obengenannte beispielsweise durch UV-Licht ausgelöste Stoffwechselkaskade bereits in den ersten Reaktionsschritten und verhindern so eine Schädigung der Hautzellen.

15

Kompatible Solute hemmen die UV-induzierte Freisetzung von Ceramiden aus dem Sphingomyelin und dadurch auch die nachfolgenden Reaktionsschritte der auf der Freisetzung der Ceramide beruhenden Stoffwechselkaskade.

20

Erfindungsgemäss sind kompatible Solute vorteilhaft zum Schutz der Kollagenfasern der Haut geeignet. Weiter eignen sich die kompatiblen Solute zum Schutz der menschlichen Haut vor Faltenbildung.

25

Erfindungsgemäss sind kompatible Solute zudem vorteilhaft zum Schutz gegen die Bildung pro-entzündlicher Substanzen und daraus resultierender reaktiver Sauerstoffspezies geeignet.

30

Langwellige ultraviolette Strahlung (UVA 320 – 400 nm) ist eine der wichtigsten Noxen, denen die menschliche Haut unter physiologischen Bedingungen und aus therapeutischen oder kosmetischen Gründen ausgesetzt wird. Die UVA-Strahlung ist entscheidend an der Pathogenese der Photodermatosen (z. B. der polymorphen Lichtdermatose, dem Lupus erythematoses, der Licht-Urticaria, photoallergischer und phototoxischer

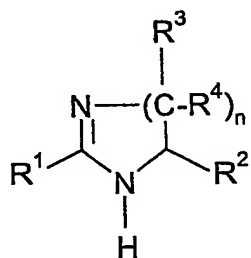
35

Reaktionen), der vorzeitigen und beschleunigten Hautalterung (Photoaging) und der Photokarziogenese beteiligt. Für diese gesundheitsschädlichen Wirkungen ist die Regulation der Expression von Genen in menschlichen Hautzellen von elementarer Bedeutung. Darüber hinaus weisen neueste Arbeiten daraufhin, dass die Generation von Mutationen in der mitochondrialen DNS in diesen Zellen von mitentscheidender Bedeutung für den durch UVA-Strahlung ausgelösten vorzeitigen Alterungsprozess der menschlichen Haut ist. Die Mitochondrien enthalten ihr eigenens genomisches Material, das für an der oxidativen Phosphorylierung beteiligte Proteine kodiert. Es befindet sich in Form eines kreisförmigen DNS-Moleküls im Bereich der inneren mitochondrialen Membran und ist damit oxidativem Stress vermehrt ausgesetzt. Die resultierenden Mutationen der mitochondrialen DNS sind nicht nur für die Pathogenese degenerativer Erkrankungen, sondern auch für die Zell- bzw. Gewebeeralterung wichtig. So weisen normale gesunde Gewebe in Abhängigkeit von ihrem Alter einen zunehmenden Gehalt an mitochondrialen DNS-Mutationen auf. Dies geht mit einer Reduktion ihrer Fähigkeit zur oxidativen Phosphorylierung einher. UVA-Strahlung ist ein potenter Induktor von oxidativem Stress und daher in der Lage, in der Haut mitochondriale DNS-Mutationen zu verursachen. So findet sich entsprechend in lichtgealterter Haut, im Vergleich zu lichtgeschützter Haut ein deutlich erhöhter Anteil an mitochondrialen DNS-Mutationen. Zudem wurde kürzlich gezeigt, dass eine repetitive UVA-Bestrahlung menschlicher Fibroblasten zu einer Zeit- und Dosisabhängigen Generation mitochondrialer DNS-Mutationen führt

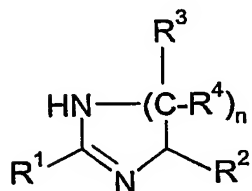
Die erfindungsgemässe Verwendung von kompatiblen Soluten ist vorzugsweise bei Personen mit Photodermatosen geeignet, insbesondere bei Personen mit Photodermatosen ausgewählt aus polymorpher Lichtdermatose, Lupus erythematodes und Licht Urticaria.

Erfindungsgemäß bevorzugte kompatible Solute sind ausgewählt aus Zuckern und Polyolen, wie z.B. Trehalose, Glycerin, Glycosylglycerin,  $\beta$ -Mannosylglycerat (Firoin),  $\beta$ -Mannosylglyceramid (Firoin A), Di-myoinositolphosphat (DIP), cyclischem 2,3-diphosphoglycerat (cDPG), 1,1-Diglycerin-phosphat (DGP) und Di-mannosyl-di-inositolphosphat (DMIP), bzw. Aminosäuren und Aminosäurederivaten, wie z.B. den Betainen, bevorzugt Glycin-Betain, Prolin-Betain oder Glutamat-Betain, Alanin, Prolin, Glutamin, N-Acetyl-Lysin, Glutamin-1-amid, Taurin, Cholin, Cholin-O-Sulfat, Carnitin, Arsenobetain, Crotonobetain, Dimethylsulfonioacetat, Dimethylsulfopropionat, Homobetain, Trimethylamin-N-oxid und Ectoine.

Insbesondere bevorzugte kompatible Solute sind ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

$\text{R}^1$  H oder Alkyl,

$R^2$  H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- $R^5$ ,

$R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

5      $n$      1, 2 oder 3,

Alkyl     einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

10      $R^5$      H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

bedeuten.

15     Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden alle vor- und nachstehenden Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

20

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen oder synthetisch hergestellt werden können.

25     Sowohl Ectoin als auch Hydroxyectoin besitzen den Vorteil, dass sie nicht mit dem Zellstoffwechsel reagieren.

Die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in den Zubereitungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den

30

35     Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen

Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin  $R^1$  H oder  $CH_3$ ,  $R^2$  H oder  $COOH$ ,  $R^3$  und  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind die Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Hydroxyectoin) insbesondere bevorzugt.

Die im Rest  $R^5$  der Verbindungen der Formeln Ia und Ib genannten Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab. Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z.B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin,  $\beta$ -Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat,  $N\epsilon$ -Acetyllysin,  $N\delta$ -Acetyloronithin,  $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und  $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt. Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin,  $\beta$ -Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Threonin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat,  $N\epsilon$ -Acetyllysin,  $N\delta$ -Acetyloronithin,  $N\gamma$ -Acetyldiaminobutyrat und  $N\alpha$ -Acetyldiaminobutyrat.

Die im Rest  $R^5$  der Verbindungen der Formeln Ia und Ib genannten Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in 2 oder 3 Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.



Die in den Resten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^5$  der Verbindungen der Formeln Ia und Ib genannten Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe  $CH_3$ , die Ethylgruppe  $C_2H_5$ , die Propylgruppen  $CH_2CH_2CH_3$  und  $CH(CH_3)_2$  sowie die Butylgruppen  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $H_3CCHCH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$  und  $C(CH_3)_3$ . Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze abgeleitet von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoessäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Verbindungen der Formeln Ia und Ib, in denen basische und saure Gruppen wie Carboxyl- oder Aminogruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel Ia und Ib ist in der Literatur beschrieben (DE 43 42 560). (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629-1638).

Die Verwendung von Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib für kosmetische und auch pharmazeutische Zwecke ist bereits bekannt.

Beispielsweise wird in der WO 94/15923 beschrieben, dass (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure zur Herstellung einer kosmetischen Zubereitung oder eines Arzneimittels, beispielsweise zur Behandlung von Hautkrankheiten, verwendet werden können.

Desweiteren wird in der DE 43 42 560 die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten als Feuchtigkeitsspender in Kosmetikprodukten beschrieben. Diese Produkte eignen sich z.B. zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut.

In der DE 199 33 466 wird desweiteren beschrieben, dass Ectoin und Derivate wie Hydroxyectoin als Antioxidantien und Radikalfänger in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen eingesetzt werden können. Die Zubereitungen können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der durch oxidative Beanspruchung hervorgerufenen Hautalterung und von entzündlichen Reaktionen verwendet werden.

Weitere Anwendungen von Ectoin und Ectoinderivaten in kosmetischen Formulierungen werden z.B. in der WO 00/07558, WO 00/07559 und WO 00/07560 beschrieben, wie z.B. die Pflege und Prophylaxe einer trockenen und/oder schuppigen Haut, der Schutz der menschlichen Haut gegen Trockenheit und/oder hohe Salzkonzentrationen, der Schutz von Zellen, Proteinen und/oder Biomembranen der menschlichen Haut, der Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut, die Stabilisierung der Hautbarriere sowie der Schutz und die Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen.

Es war bisher jedoch nicht bekannt, dass die Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten wie beispielsweise den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der

Verbindungen der Formeln Ia und Ib vorteilhaft zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden geeignet sind.

Die erfindungsgemässe Verwendung der Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten findet vorzugsweise derart statt, dass die genannten Verbindungen in Form einer kosmetischen, dermatologischen oder Arzneimittelzubereitung, insbesondere in einer entsprechenden Formulierung, vorliegen.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der kompatiblen Solute, insbesondere den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in der kosmetischen, dermatologischen oder Arzneimittelzubereitung, beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 50 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 10 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,1 bis 10 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung. Ganz ausserordentlich bevorzugt beträgt der Anteil der genannten Verbindungen in der Zubereitung von 0,1 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Die Zubereitungen können neben den kompatiblen Soluten auch weitere kosmetische, dermatologische oder pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Zubereitungen können ein oder mehrere Antioxidantien enthalten. In den Zubereitungen können alle gängigen Antioxidantien enthalten sein. Es gibt in diesem Zusammenhang viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die verwendet werden können, z.B. Flavonoide, Coumaranone, Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin)

und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Diaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordohydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harrisäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid), Metabisulfitsalze, Sulfitsalze oder Hydrogensulfitsalze.

Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronen-

säure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> K LIQUID), Tocopherolextrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> L LIQUID), DL- $\alpha$ -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex<sup>®</sup> LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> 2004).

Eine weitere geeignete Antioxidantienmischung kann z.B. bestehen aus u.a. Emblicanin-A, Emblicanin-B, Punigluconin und Pendunculagin wie z.B. in der WO 00/48551 unter der Bezeichnung CAPROS<sup>™</sup> beschrieben (z.B. Emblica<sup>™</sup>).

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus Flavonoiden und/oder Coumaranonen.

Als Flavonoide werden die Glykoside von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen (= Flavonolen), Auronen, Isoflavonen und Rotenoiden aufgefaßt [Römpp Chemie Lexikon, Band 9, 1993]. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden hierunter jedoch auch die Aglykone, d.h. die zuckerfreien Bestandteile, und die Derivate der Flavonoide und der Aglykone verstanden. Weiterhin wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung unter dem Begriff Flavonoid auch Anthocyanidin (Cyanidin) verstanden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Coumaranonen auch deren Derivate verstanden.

Bevorzugte Flavonoide leiten sich von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen, Auronen und Isoflavonen, insbesondere von Flavanonen, Flavonen, 3-Hydroxyflavonen und Auronen, ab.

Die Flavonoide sind vorzugsweise ausgewählt aus folgenden Verbindungen: 4,6,3',4'-Tetrahydroxyauron, Quercetin, Rutin, Iso-

quercetin, Eriodictyol, Taxifolin, Luteolin, Trishydroxyethylquercetin (Troxequercetin), Trishydroxyethylrutin (Troxe-  
rutin), Trishydroxyethyliso-  
quercetin (Troxeisoquercetin), Trishydroxyethyl-  
luteolin (Troxeluteolin),  
5  $\alpha$ -Glycosylrutin, Tiliroxid sowie deren Sulfaten und Phosphaten. Unter den  
Flavonoiden sind insbesondere Rutin und Troxe-  
rutin bevorzugt.

Unter den Coumaranonen ist 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3  
bevorzugt.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung,  
insbesondere wenn die Wasserlöslichkeit der Flavonoide und/oder  
Coumaranone gesteigert werden soll, ist an eine oder an mehrere  
Hydroxygruppen dieser Verbindungen eine polare Gruppe gebunden, z.B.  
15 jeweils unabhängig voneinander eine Sulfat- oder Phosphatgruppe.  
Geeignete Gegenionen sind beispielsweise die Ionen der Alkali- oder  
Erdalkalimetalle, wobei diese z.B. aus Natrium oder Kalium ausgewählt  
sind.

20 Viele Flavonoide und Coumaranone kommen beispielsweise in der Natur  
vor. Wenn die Zubereitung derartige Verbindungen enthält, können diese  
auch durch Extraktion entsprechender Pflanzen gewonnen werden und  
entweder aufgereinigt als Einzelsubstanz oder auch in Form des  
25 gegebenenfalls weiter aufbereiteten Extrakts in die Zubereitung  
eingebracht werden.

30 Der Anteil der einen oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus  
Flavonoiden und Coumaranonen in der Zubereitung beträgt vorzugsweise  
von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.%  
bezogen auf die gesamte Zubereitung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung eine oder mehrere Antioxidantien ausgewählt aus den Substanzen Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, EDTA, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat, Tocopherol, Tocopherolacetat sowie aus den Metabisulfit-, Sulfit- oder Hydrogensulfitsalzen, die aus Alkalimetallsalzen wie Natrium- und Kaliumsalzen, basischen Metallsalzen und Ammoniumsalzen ausgewählt sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Zubereitung Antioxidantienmischungen wie z.B. Emblica<sup>TM</sup>.

Der Anteil des einen oder der mehreren Antioxidantien in der Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,001 bis 5 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

In den Zubereitungen können ein oder mehrere UV-Filter enthalten sein. Als geeignete organische UV-Filter kommen alle dem Fachmann bekannten UVA- als auch UVB-Filter in Frage. Für beide UV-Bereiche gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B. Benzylidenkampferderivate wie

- 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 6300),
- 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl<sup>®</sup> SD),
- Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-acrylamid (CAS-Nr. 113783-61-2, z.B. Mexoryl<sup>®</sup> SW),
- N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat (CAS-Nr. 52793-97-2, z.B. Mexoryl<sup>®</sup> SK) oder
- $\alpha$ -(2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (CAS-Nr. 56039-58-8, z.B. Mexoryl<sup>®</sup> SL),

Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie

- 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 9020) oder
- 4-Isopropyldibenzoylmethan (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 8020),

5

Benzophenone wie

- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 4360) oder
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul<sup>®</sup> MS-40),

10

Methoxyzimtsäureester wie

- Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex<sup>®</sup> 2292) oder
- 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan<sup>®</sup> E 1000),

15

Salicylatderivate wie

- 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex<sup>®</sup> OS),
- 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol<sup>®</sup>) oder
- 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex<sup>®</sup> HMS),

20

25

30

35



4-Aminobenzoessäure und Derivate wie

- 4-Aminobenzoessäure,
- 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007) oder
- ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

und weitere Substanzen wie

- 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232),
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX),
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150) oder
- 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy-benzoyl)-benzoessäure hexylester (z.B. Uvinul® UVA Plus, Fa. BASF).

Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 - 8 Gew.-%, in die Zubereitungen eingearbeitet.

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),

- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (CAS-Nr. 154702-15-5, z.B. Uvasorb® HEB),
- 5    -  $\alpha$ -(Trimethylsilyl)- $\omega$ -[trimethylsilyloxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] ( $n \approx 60$ ) (CAS-Nr. 207 574-74-1, z.B. Parsol SLX),
- 10   - 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1, z.B. Tinosorb M),
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7, z.B. Neo Heliopan AP),
- 15   - 2,4-bis-[[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 187 393-00-6, z.B. Tinosorb S) oder
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-5-sulfonsäure) sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze.

20    Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 Gew.-% und insbesondere bevorzugt in Mengen von 2 bis 8 Gew.-% je Einzelsubstanz in die Zubereitungen eingearbeitet.

25    Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Ceroxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer

30    Menge von 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.-%, in die Zubereitungen eingearbeitet.

35    Werden verschiedene anorganische oder organische UV-Filter eingesetzt, so können diese in nahezu beliebigen Verhältnissen zueinander verwendet

werden. Üblicherweise liegen die Verhältnisse der einzelnen Substanzen zueinander im Bereich 1:10 - 10:1, vorzugsweise im Bereich 1:5 - 5:1 und insbesondere bevorzugt im Bereich 1:2 - 2:1. Werden UV-A- neben UV-B-  
5 Filtern eingesetzt, so ist es für die meisten Anwendungen von Vorteil, wenn der Anteil an UV-B-Filtern überwiegt und das Verhältnis von UV-A-Filtern : UV-B-Filtern im Bereich 1:1 bis 1:10 liegt.

In den Zubereitungen werden als bevorzugte Verbindungen mit UV-  
10 filternden Eigenschaften 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethyl-  
15 hexylester, 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und ihre Trethanolaminsalze sowie gecoatetes Titandioxid verwendet.

Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt  
20 werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende Vorteile:

- Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit  
25 des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden  
30 Zubereitung unterbunden.
- Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in Zubereitungen wie z.B. kosmetischen Formulierungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von  
35 Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie

beispielsweise der oben genannten Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.

- In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.
- Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltstoffe Formulierungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Formulierungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisationsvorgänge, Ausfällungen und Agglomeratbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

Daher ist es bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.

Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica; undefiniertes Siliciumoxidhydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten

Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.

5 Dabei sind die Kapseln in den Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.

10 Die Zubereitung kann auch eine oder mehrere Aminosäuren oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze enthalten. Bevorzugte Aminosäuren sind ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen bestehend aus Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan, Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin und Histidin.

20 Enthält die Zubereitung Aminosäuren, so beträgt der Anteil an den Aminosäuren oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen in der Zubereitung vorzugsweise von 0,1 bis 10 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 8 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,2 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung. Ganz ausserordentlich bevorzugt beträgt der Anteil an den Aminosäuren oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen in der Zubereitung von 0,2 bis 2 Gew.% bezogen auf  
25 die gesamte Zubereitung.

30 Die Inhaltsstoffe können in der üblichen Weise in die Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Formulierungen für eine äusserliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprüht werden kann. Dabei ist es bevorzugt, wenn die Formulierung mindestens eine Öl- und mindestens eine Wasser-Phase enthält.

35 Als Anwendungsform der Formulierungen seien z.B. genannt: Lösungen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Suspensionen, Salben, Gele, Cremes,

Lotionen, Sprays und Aerosole. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks. Der Formulierung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

5 Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer, Filmbildner, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel.

10 Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, 15 Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

20 Die Emulsionen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), darstellen.

25 Die Formulierungen können auch als emulgatorfreie, disperse Zubereitungen, vorliegen. Sie können beispielsweise Hydrodispersionen oder Pickering-Emulsionen darstellen.

30 Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspensionsmittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser 35 Stoffe enthalten.

Pasten, Salben, Gele und Cremes können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Sprays können die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind z.B. Make-up wie z.B. Emulsions-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Die Formulierung liegt in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

Die Formulierung kann Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfüms, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und

andere in der Kosmetik, Dermatologie oder Pharmazie gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

5 Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglycol, Glycerin und Sorbit.

10 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Creme oder als Milch vorliegt und Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in  
15 Anwesenheit von Wasser umfaßt.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-  
20 alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.  
25

Die Formulierung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglycol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel wie Kieselerde  
30 umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten ausserdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

35 Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.



Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

5

Die wie oben beschriebenen Zubereitungen werden auf die Haut aufgetragen.

10

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keinesfalls als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

15

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

20

Die Zubereitungen können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

25

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach Methoden, die dem Fachmann wohl bekannt und in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standard-Werken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), gewonnen oder hergestellt werden.

30

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Sie sind jedoch keinesfalls als limitierend zu betrachten.

35

## Beispiele

### Beispiel A - Schutzwirkung von RonaCare™ Ectoin

5 Normale menschliche Keratinocyten, die unbehandelt belassen werden oder die 24h mit einer 2mM Lösung von RonaCare™ Ectoin behandelt worden sind, werden einer UV-A-Strahlendosis von  $30 \text{ J/cm}^2$  ausgesetzt (Wellenlänge der UV-A-Strahlung: 340-400 nm). Es wurde zuvor gezeigt, dass diese Dosis die oben beschriebene Kaskade induziert ohne die

10 Lebendzellzahl zu beeinflussen. Die Zellen werden 1h nach der Bestrahlung geerntet. (= maximale UV-A-induzierte "second-messenger"-Bildung). Die Freisetzung des "second-messenger" wurde bestimmt.

15 Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 1 dargestellt:

Probe	Anstieg der "second messenger" [ng]
nicht behandelt/nicht bestrahlt	6,01
nicht behandelt/bestrahlt	12,90
Ectoin-behandelt/bestrahlt	5,65.

Tab. 1 Freisetzung von "second messenger" in UV-A-bestrahlter Haut.

25 Der Versuch zeigt, dass RonaCare™ Ectoin die UV-A-induzierte Freisetzung des "second-messenger" inhibiert. Die obengenannte Kaskade wird durch die Erniedrigung der Konzentration an "second messenger" unterbrochen. Hierdurch können schädliche Einflüsse und

30 Schädigungen von Hautzellen und Kollagenfasern aufgrund der Expression von Matrixmetalloproteinasen und pro-entzündlichen Genen vermieden werden.

## Beispiel B – Schutzwirkung von RonaCare™ Ectoin

### Beispiel B1: Hemmung der UV-A-induzierten Ceramid-Bildung

5 Mit einer quantitativen HPTLC-Methode wird die Konzentration eines Second messengers (Ceramid) in UVA-bestrahlten normalen human Keratinozyten, die entweder mit 1 mM RonaCare™ Ectoin vorbehandelt oder unbehandelt sind, im Vergleich zu unbestrahlten Keratinozyten  
10 gemessen. (A) Nicht vorbehandelte Kontrolle, (B) nur mit dem Zellmedium 24 h vorinkubiert, (C) mit 1 mM RonaCare™ Ectoin 24 h vorinkubiert. Die so vorbehandelten Zellen werden mit einer Einzeldosis UVA 30 J/cm<sup>2</sup> (Strahlenquelle: Sellamed 24000) bestrahlt. 1 Stunde nach der  
15 Bestrahlung werden die Zellen „geerntet“, eine Lipidextraktion durchgeführt und die Konzentration des Second messengers mit einer quantitativen HPTLC bestimmt. Methodologische Einzelheiten sind in Grether-Beck S et al., EMBO J 19:5793-5800, 2000, zu finden. In der Figur 1 sind die Daten  
20 von jeweils drei unabhängigen Experimenten zusammengefasst. Die Daten sind als Histogramme von Ectoin (mM) gegen Ceramid (ng) dargestellt. Es zeigt sich, dass die Behandlung von Zellen mit 1 mM Ectoin, die durch UVA-Strahlung induzierte Ceramidbildung vollkommen unterbindet.

### Beispiel B2: Hemmung der UV-A-induzierten AP-2-Aktivierung

30 Die Bestimmung der Aktivierung des Transkriptionsfaktor AP-2 wird mit Hilfe des „gel electrophoresis mobility shift assays (GEMSA)“ durchgeführt. Hierzu wird ein Nucleusextrakt (nach J.D. Dignam, P.L.Martin, B.S. Skastry, R.G.G. Roeder, Methods Enzymol 101 (1983) 582-598.) der zuvor  
35 1 h mit 30 J/cm<sup>2</sup> UVA-Licht bestrahlten human Keratinozyten im Vergleich zu unbestrahlten Kontrolle mit der Konsensus-Oligonucleotid-Sequenz

vom ICAM-1 Promoter inkubiert (nach G.G. Stade, G. Messer, G. Riethmüller, J.P. Johansson; Immunobiology 182 (1990) 79-87). Anschließend wird die Menge des gebundenen AP-2 mittels GEMSA bestimmt. (A) Nicht vorbehandelte, unbestrahlte Kontrolle, (B) mit 1 mM RonaCare™ Ectoin 24 h vorinkubiert und mit einer Einzeldosis von 30 J/cm<sup>2</sup> bestrahlt oder (C) nur mit dem Zellmedium 24 h vorinkubiert und mit 30 J/cm<sup>2</sup> bestrahlt. Die Daten von zwei Experimenten sind in Figur 2 zusammengefasst. Die UVA-Bestrahlung führt zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP-2 nach der UVA-Exposition. Es zeigt sich, dass diese Aktivierung durch die Vorbehandlung von Zellen mit 1 mM Ectoin nahezu vollkommen unterdrückt werden kann.

### Beispiel B3: Hemmung der UV-A-induzierten ICAM-1-Expression

Die Expression von ICAM-1 wird mit der differential reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) und dem Kit von Applied Biosystem gemessen. Um die normalen Schwankungen in der Genexpression der Hautzellen zu berücksichtigen, wird die ICAM-1 Expression im Verhältnis zu dem konstitutiv gebildeten house-keeping Gen  $\beta$ -Aktin ins Verhältnis gesetzt. Die semiquantitative Analyse der RT-PCR wird mit einer Ionenaustauschchromatographie mit einem UV-Spektrophotometer (A260) durchgeführt. (A) Nicht vorbehandelte, bestrahlte Kontrolle, (B) mit 1 mM RonaCare™ Ectoin 24 h vorinkubiert und mit einer Einzeldosis von 30 J/cm<sup>2</sup> bestrahlt oder (C) mit 1 mM Ectoin 24 h vorinkubiert, unbestrahlt dem Zellmedium 24 h vorinkubiert. In zwei unabhängigen Experimenten erhobene Daten sind in Figur 3 gezeigt. Die UVA-Strahlung induziert eine Aufregulation der ICAM-1-Expression. Die Vorbehandlung von Keratinozyten mit 1 mM Ectoin kann die durch UVA-Strahlung induzierte ICAM-1-Induktion zu allen Zeitpunkten fast vollkommen aufheben.

#### **Beispiel B4: Wirkung von Ectoin auf durch UVA-Strahlung induzierte Bildung von Mutationen mitochondrialer DNA**

5 Dermale human Fibroblasten werden in Eagle Minimalmedium kultiviert. Die Zellen werden dreimal täglich mit  $8 \text{ J/cm}^2$  UVA an vier aufeinander folgenden Tagen über insgesamt drei Wochen bestrahlt. Dann wird die mt-DNA extrahiert und mit PCR amplifiziert. Weitere Details zur Methode sind  
10 in M. Berneburg, S. Grether-Beck, V. Kürten, Th. Ruzicka, K. Briviba, H. Sies, J. Krutmann, J Biol Chem 274 (1999) 15345-15349 und M. Berneburg, N. Gattermann, H. stege, M. grewe, K. Vogelsang, Th. Ruzicka, J. Krutmann, Photobiol. 66 (1997) 271-275 detailliert  
15 beschrieben. Figur 4 zeigt das Agarose-Gel des mittels PCR vervielfältigten Referenzfragmentes zur Repräsentation der "common deletion", als ein Kennzeichen für umfangreiche UV-A-induzierte DNA-Mutationen in primären humanen Hautfibroblasten. Durch Vorbehandlung der Fibroblasten mit 1 mM Ronacare™ Ectoin wurde, wie im direkten  
20 Vergleich zu erkennen, die Bildung der mt-DNA-Mutationen verhindert.

## Formulierungsbeispiele

### Beispiel 1 - Sonnenschutzgel

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
5				
	<b>A</b> Sepigel 305	(1)	LAURETH-7, POLYACRYLAMIDE,	2,0
			C13-C14 ISOPARAFFIN	
	Phenonip	(2)	PHENOXYETHANOL, BUTYLPARABEN,	0,7
10			ETHYLPARABEN, PROPYLPARABEN,	
			METHYLPARABEN	
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	30,0
	<b>B</b> RonaCare™ Ectoin	(3)	ECTOIN	0,3
15	Glycerin (87 % reinst)	(3)	GLYCERIN	2,0
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	45,0
	<b>C</b> EUSOLEX® UV-Pearls™	(3)	AQUA (WATER), ETHYLHEXYL	20,0
20	OMC		METHOXYCINNAMATE, SILICA, PVP,	
			CHLORPHENESIN, BHT	

#### Herstellung:

25 Zur Herstellung von Phase A wird Sepigel 305 innig mit Wasser und Konservierungsmittel gemischt. Phase B wird gelöst und in Phase A eingearbeitet. Die Eusolex® UV-Pearls™ OMC werden unter Rühren zugesetzt und der pH mit Citronensäure auf 5 eingestellt.

#### Bemerkungen:

30 Viskosität 14.000 mPas (Brookfield LV, Spindel 4, 12 Upm) bei 25°C.

Bezugsquellen:

- (1) Seppic  
 (2) Nipa Laboratorien GmbH  
 (3) Merck KGaA/Rona®

5

**Beispiel 2 - Sonnenschutzlotion für empfindliche Haut**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
10	<b>A</b> EUSOLEX® T-S	(1)	TITANIUM DIOXIDE, ALUMINA, STEARIC ACID	10,0
	Arlacel P135	(2)	PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE	2,0
	Cetiol A	(3)	HEXYL LAURATE	12,0
15	Arlamol S 7	(2)	CYCLOMETHICONE, PPG-15 STEARYL ETHER	6,0
	Pecosil PS-100	(4)	DIMETHICONE COPOLYOL PHOSPHATE	0,5
	<b>B</b> RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,3
20	Magnesiumsulfat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	0,7
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
	Titriplex III	(1)	DISODIUM EDTA	0,05
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	44,75
25	<b>C</b> EUSOLEX® UV-Pearls™ OMC	(1)	AQUA (WATER), ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, SILICA, PVP, CHLORPHENESIN, BHT	20,0
30	<b>D</b> Phenonip	(5)	PHENOXYETHANOL, BUTYLPARABEN, ETHYLPARABEN, PROPYLPARABEN, METHYLPARABEN	0,7

35

Herstellung:

Phase A wird bis auf Eusolex® T-S zusammengegeben und auf 80 ° C erhitzt. Anschliessend wird Eusolex® T-S langsam eingerührt. Phase B wird auf 75 °C erhitzt und langsam unter Rühren zu Phase A gegeben. Danach werden die Eusolex® UV-Pearls™ OMC bei 40° C zugegeben und anschliessend Phase D eingearbeitet. Schliesslich wird homogenisiert und unter Rühren abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität 6.000 mPas (Brookfield LV, Spindel 4, 60 Upm) bei 25 °C.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Uniqema
- (3) Cognis GmbH
- (4) Phoenix Chemical
- (5) Nipa Laboratorien GmbH

**Beispiel 3 - Sonnenschutzlotion (W/O); SPF 16,7 / UVA PF 8,0**

	<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
25	A EUSOLEX® T-ECO	(1) TITANIUM DIOXIDE, ALUMINA, SIMETHICONE	4,0
	EUSOLEX® OCR	(1) OCTOCRYLENE	7,0
	Arlacel P135	(2) PEG-30 DIPOLYHYDROXYSTEARATE	2,5
30	Abil WE 09	(3) POLYGLYCERYL-4 ISOSTEARATE, CETYL DIMETHICONE COPOLYOL, HEXYL LAURATE	2,5
	Crodafos CES	(4) CETEARYL ALCOHOL, CETEARYL PHOSPHATE	1,0
	Ewalin 1751	(5) PETROLATUM	3,0
35	Cetiol 868	(6) ETHYLHEXYL STEARATE	4,0



	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
5	<b>A</b> Miglyol 812 N	(7)	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	4,0
	Dow Corning 345	(8)	CYCLOMETHICONE	3,0
	Dow Corning 200 (100cs)	(8)	DIMETHICONE	2,0
	Paracera W 80	(9)	CERESIN (MICROCRYSTALLINE WAX)	0,5
	Propyl-4-hydroxybenzoat	(1)	PROPYLPARABEN	0,05
10	<b>B</b> RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,1
	RonaCare™ Allantoin	(1)	ALLANTOIN	0,2
	1,2-Propandiol	(1)	PROPYLENE GLYCOL	3,0
	Natriumchlorid	(1)	SODIUM CHLORIDE	0,5
	Methyl-4-hydroxybenzoat	(1)	METHYLPARABEN	0,15
15	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	62,2
	<b>C</b> Parfümöl Sun Care Perf.	(10)	PARFUM	0,3
	# D10316E PM			

20

Herstellung:

25

Phase A wird bis auf EUSOLEX® T-ECO zusammengegeben und auf 80°C erhitzt. EUSOLEX® T-ECO wird langsam in die heiße Ölphase eingerührt. Danach wird Phase B auf 80°C erhitzt und langsam unter Rühren zu Phase A gegeben. Bei 50-40°C wird sorgfältig homogenisiert, um eine optimale Dispergierung der Partikel von Eusolex® T-ECO zu ermöglichen. Danach wird bei 40°C Phase C zugegeben und unter Rühren abgekühlt.

30

Bemerkungen:

Viskosität 11.800 mPas (Brookfield RVT, Sp. C, 10 Upm) bei 26 °C.

35

Bezugsquellen:

- 5 (1) Merck KGaA/Rona®  
 (2) Uniqema  
 (3) Degussa-Goldschmidt AG  
 (4) Croda GmbH  
 (5) H. Erhard Wagner GmbH  
 (6) Cognis GmbH  
 (7) Sasol Germany GmbH  
 10 (8) Dow Corning  
 (9) Paramelt  
 (10) Haarmann & Reimer GmbH

15 **Beispiel 4 - Sonnenschutzlotion (O/W); SPF 14,9 / UVA PF 3,9**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A	EUSOLEX® T-2000	(1)	TITANIUM DIOXIDE, ALUMINA, SIMETHICONE	5,0
20	EUSOLEX® 2292	(1)	ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, BHT	5,0
	Emulium delta	(2)	GLYCERYL STEARATE, CETYL ALCOHOL, PEG-75 STEARATE, CETETH-20, STEARETH-20	3,3
	Eumulgin L	(3)	PPG-1-PEG-9 LAURYL GLYCOL ETHER	0,5
25	SF 1318	(4)	DIISOSTEAROYL TRIMETHYLOLPROPANE SILOXY SILICATE	1,5
	Crodamol AB	(5)	C12-15 ALKYL BENZOATE	3,0
	Crodamol DOA	(5)	DIOCTYL ADIPATE	4,0
30	Dow Corning 200 (100cs)	(6)	DIMETHICONE	2,0
B	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,1
	RonaCare™ Allantoin	(1)	ALLANTOIN	0,2
	Pecosil PS-100	(7)	DIMETHICONE COPOLYOL PHOSPHATE	2,5
35	1,3-Butandiol	(1)	BUTYLENE GLYCOL	2,5
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	68,9

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	C Salcare SC 96	(8)	PPG-1 TRIDECETH-6, POLYQUATERNIUM-37, PROPYLENE GLYCOL, DICAPRYLATE/DICAPRATE	0,47
5	D Paragon	(9)	PROPYLENE GLYCOL, DMDM HYDANTOIN, METHYLPARABEN	0,73
	ParfümöL SUNSAFE # L20013W	(10)	PARFUM	0,3

Herstellung:

Phase A wird bis auf EUSOLEX® T-2000 zusammengeben und auf 60°C erhitzt. EUSOLEX® T-2000 wird langsam in die geschmolzene Ölphase eingearbeitet. Phase B wird auf 60°C erhitzt, dann Phase C unter Rühren eindispersiert und anschliessend Phase A unter kräftigem Rühren in die Phase B/C eingerührt. Es wird unter Rühren abgekühlt und bei 40°C Phase D zugegeben. Anschliessend wird homogenisiert (1 Min. mit dem Zauberstab auf Stufe II) und unter Rühren auf 25°C abgekühlt.

Bemerkungen:

pH<sub>23°C</sub> = 4,3

Viskosität 7.700 mPa s (Brookfield RVT, SP. C, 10 Upm) bei 23°C.

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Gattefossé GmbH
- (3) Cognis GmbH
- (4) GE Silicones Holland
- (5) Croda GmbH
- (6) Dow Corning
- (7) Phoenix Chemical

Bezugsquellen:

- (8) Allied Colloids GmbH  
 (9) McIntyre Group, LTD.  
 (10) Haarmann & Reimer GmbH

5

**Beispiel 5 - Luxus Nachtcreme (W/O)**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
10	<b>A</b> Paraffin dünnflüssig	(1)	PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	10,0
	Isolan PDI	(2)	DIISOSTEAROYL POLYGLYCERYL-3 DIISOSTEARATE	4,0
	Cutina HR	(3)	HYDROGENATED CASTOR OIL	0,4
	Paracera M	(4)	MICROWAX	0,2
15	Cetiol 868	(3)	ETHYLHEXYL STEARATE	12,0
	<b>B</b> RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
20	Konservierungsmittel			q.s.
	Magnesiumsulfat 1.05882	(1)	MAGNESIUM SULFATE	1,0
	Heptahydrat			
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	68,4

25

Herstellung:

Phase A und Phase B werden separat auf 80°C erwärmt. Phase B wird unter Rühren zu Phase A gegeben. Anschliessend wird unter Rühren abgekühlt und homogenisiert.

30

Bemerkungen:

Viskosität (23°C): 32 000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

35

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®  
 (2) Degussa-Goldschmidt AG  
 (3) Cognis GmbH  
 (4) Paramelt

**Beispiel 6 - Wintergesichtscreme (W/O)**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
A	Paraffin flüssig	(1)	PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	5,0
	Isolan PDI	(2)	DIISOSTEAROYL POLYGLYCERYL-3 DIISOSTEARATE	4,0
	Isopropylpalmitat	(3)	ISOPROPYL PALMITATE	8,0
	Bienenwachs gebleicht	(1)	CERA ALBA (BEESWAX)	1,0
	Cutina HR	(3)	HYDROGENATED CASTOR OIL	1,0
	Cetylpalmitat	(1)	CETYL PALMITATE	2,0
	Cetiol SN	(3)	CETEARYL ISONONANOATE	7,0
B	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
	Konservierungsmittel			q.s.
	Magnesiumsulfat Heptahydrat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	1,0
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	67,0

Herstellung:

Phase A wird auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren gelöst und langsam unter Rühren zu Phase A gegeben. Anschliessend wird homogenisiert und kaltgerührt.

Bemerkungen:

Viskosität (27°C) : 16 000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 20 Upm,  
Helipath)

5

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Degussa-Goldschmidt AG
- (3) Cognis GmbH

10

**Beispiel 7 - Shampoo**

15	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	A RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
	Texapon NSO	(2)	SODIUM LAURETH SULFATE	34,0
	Tego Betain L 7	(3)	COCAMIDOPROPYL BETAINE	10,0
	Natriumchlorid	(1)	SODIUM CHLORIDE	1,13
20	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	2,0
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	51,87

Herstellung:

25 Phase A wird eingewogen und bis zur homogenen Lösung gerührt.

Bemerkungen:

pH (25°C) : 6,30

30 Viskosität (28°C) : 1700 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel B, 10 Upm,  
Helipath)

35

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®  
 (2) Cognis GmbH  
 (3) Degussa-Goldschmidt AG

5

**Beispiel 8 - Luxus Körperpflege (O/W)**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
10	<b>A</b> Tego Care 215, Pellets	(1)	GLYCERYL STEARATE, CETEARETH-15	2,0
	Avocadoöl	(2)	PERSEA GRATISSIMA	3,0
	Miglyol 812 N	(3)	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	3,0
15	Abil 350	(1)	DIMETHICONE	0,5
	Lanette 18	(4)	STEARYL ALCOHOL	1,5
	Carbopol ETD 2050	(5)	CARBOMER	0,1
20	<b>B</b> Glycerin (87 % reinst)	(6)	GLYCERIN	3,0
	RonaCare™ Ectoin	(6)	ECTOIN	1,0
	Konservierungsmittel			q.s.
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	85,9
25	<b>C</b> Natronlauge, 10 %ig	(6)	SODIUM HYDROXIDE	q.s.

Herstellung:

Phasen A und B werden getrennt auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B  
 30 unter Rühren zu Phase A gegeben und homogenisiert. Anschliessend wird  
 neutralisiert und unter Rühren abgekühlt.

35

Bemerkungen:

pH-Wert (25°C) : 5,80

Viskosität (25°C) : 28000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm;  
Helipath)

5

Bezugsquellen:

(1) Degussa-Goldschmidt AG

(2) Gustav Heess GmbH

10 (3) Sasol Germany GmbH

(4) Cognis GmbH

(5) BF Goodrich

(6) Merck KGaA/Rona®

15

**Beispiel 9 - Schützende Babypflege (O/W)**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
20	<b>A</b> Paraffin dünnflüssig	(1)	PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	5,0
	Emulsogen SRO	(2)	RAPESEED OIL SORBITOL ESTERS	1,0
	Isopropylpalmitat	(3)	ISOPROPYL PALMITATE	6,0
	Jojobaöl	(4)	BUXUS CHINENSIS (JOJOBA OIL)	2,0
25	Miglyol 812 N	(5)	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	4,0
	Sojaöl	(4)	GLYCINE SOJA (SOYBEAN OIL)	3,0
	Carbopol ETD 2001	(6)	CARBOMER	0,5
30	<b>B</b> Hostapon CLG	(2)	SODIUM LAUROYL GLUTAMATE	0,6
	Titriplex III	(1)	DISODIUM EDTA	0,1
	Citronensäure Monohydrat	(1)	CITRIC ACID	0,03
	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
	Konservierungsmittel			q.s.
35	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0



<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
Wasser, demineralisiert	AQUA (WATER)	73,07

5	C	Natronlauge, 10 %ig	(1)	SODIUM HYDROXIDE	0,7
---	---	---------------------	-----	------------------	-----

Herstellung:

10 Phasen A und B werden jeweils gut verrührt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben und homogenisiert. Anschliessend wird mit Phase C neutralisiert und fertiggerührt.

Bemerkungen:

15 pH-Wert (25°C) : 6,00  
Viskosität (25°C) : 27000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 5 Upm, Helipath)

Bezugsquellen:

- 20 (1) Merck KGaA/Rona®  
(2) Clariant GmbH  
(3) Cognis GmbH  
(4) Gustav Heess GmbH  
(5) Sasol Germany GmbH  
25 (6) BF Goodrich

**Beispiel 10 - Sun Complete (O/W)**

30		<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	A	EUSOLEX® 2292	(1)	ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE, BHT	4,0
		EUSOLEX® 4360	(1)	BENZOPHENONE-3	1,0
35		Tego Care 215, Pellets	(2)	GLYCERYL STEARATE, CETEARETH-15	2,5
		Cetiol V	(3)	DECYL OLEATE	5,0

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
	Isopropylpalmitat	(3)	ISOPROPYL PALMITATE	5,0
	Abil 350	(2)	DIMETHICONE	0,5
	Lanette 18	(3)	STEARYL ALCOHOL	2,0
5	Carbopol ETD 2050	(4)	CARBOMER	0,1
	<b>B</b> Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	3,0
	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
10	Konservierungsmittel			q.s.
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	75,9
	<b>C</b> Natronlauge, 10 %ig	(1)	SODIUM HYDROXIDE	q.s.

15

Herstellung:

Phasen A und B werden getrennt auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben und homogenisiert. Anschliessend wird mit Natronlauge neutralisiert und unter Rühren abgekühlt.

20

Bemerkungen:

pH-Wert (20°C) : 5,90

Viskosität (26°C) : 24000 mPa.s (Brookfiel RVT, Spindel C, 5 Upm,

25

Helipath)

SPF (Diffey Methode): 8

Bezugsquellen:

30

(1) Merck KGaA/Rona®

(2) Degussa-Goldschmidt AG

(3) Cognis GmbH

(4) BF Goodrich

35

**Beispiel 11 - Lip Gloss (W/O)**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
5	<b>A</b> COLORONA® Imperial Red	(1)	MICA, CI 77891 (TITANIUM DIOXIDE), CI 73360 (D&C RED NO. 30)	5,0
	OXYNEX® K flüssig	(1)	PEG-8, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, ASCORBIC ACID, CITRIC ACID	0,1
	Magnesiumstearat	(1)	MAGNESIUM STEARATE	1,5
10	Sisterna A 10E-C	(2)	SUCROSE TETRASTEARATE TRIACETATE	15,0
	Rizinusöl	(3)	RICINUS COMMUNIS (CASTOR OIL)	55,3
	Aerosil R 972	(4)	SILICA	1,0
	Rubis Covapate W 4765	(5)	RICINUS COMMUNIS (CASTOR OIL), CI 15850 (D&C RED NO. 7 CALCIUM LAKE)	0,2
15	Parfümöl Tendresse # 75418C	(6)	PARFUM	0,2
	<b>B</b> RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
20	Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	5,0
	Magnesiumsulfat Heptahydrat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	0,7
	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	15,0
25	Konservierungsmittel			q.s.

Herstellung:

Der Farbstoff wird in Rizinusöl eingerührt. Anschliessend werden die restlichen Zutaten eingearbeitet und auf 75-80°C erhitzt. Phase B wird gemischt und auf 75-80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Rühren zu Phase A gegeben, homogenisiert und unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Bemerkungen:

Viskosität (24°C) : 350 000 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel D, 5 Upm, Helipath)

5

Bezugsquellen:

- (1) Merck KGaA/Rona®
- (2) Sisterna C. V.
- (3) Henry Lamotte GmbH
- (4) Degussa AG
- (5) Les Colorants Wackherr
- (6) Haarmann & Reimer GmbH

10

15

**Beispiel 12 - Bodymilk (W/O)**

	<u>Rohstoff</u>	<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
20	A Paraffin flüssig	(1) PARAFFINUM LIQUIDUM (MINERAL OIL)	8,0
	OXYNEX® K flüssig	(1) PEG-8, TOCOPHEROL, ASCORBYL PALMITATE, ASCORBIC ACID, CITRIC ACID	0,05
	Dragosan W/O	(2) SORBITAN ISOSTEARATE, HYDROGENATED CASTOR OIL, CERESIN, CERA ALBA, PARAFFINUM LIQUIDUM	1,5
25	Olivenöl raffiniert	(3) OLEA EUROPAEA	5,0
	Isopropylpalmitat	(4) ISOPROPYL PALMITATE	5,0
	Kokosöl raffiniert	(3) COCOS NUCIFERA	1,0
30	Dow Corning 200 Fluid (350 cs)	(5) DIMETHICONE	3,0
	Vaseline	(6) PETROLATUM	1,0

35

5	<b>B</b>	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	68,25
		Glycerin (87 % reinst)	(1)	GLYCERIN	5,5
		Magnesiumsulfat	(1)	MAGNESIUM SULFATE	0,7
		Heptahydrat			
		RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	1,0
		Konservierungsmittel			q.s.

10	<b>C</b>	Parfümöl		PARFUM	q.s.
----	----------	----------	--	--------	------

**Herstellung:**

15 Phase A und Phase B werden separat auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase B unter Homogenisieren in Phase A eintragen. Es wird unter Rühren auf 65°C abkühlen und nochmal homogenisiert. Bei 35°C wird mit Phase C parfümiert.

**Bemerkungen:**

20 Viskosität :14.900 mPa.s (Brookfield RVT, Spindel C, 10 rpm, Helipath), 25°C.

**Bezugsquellen:**

- 25 (1) Merck KGaA/Rona®  
(2) Dragoco Gerberding & Co. AG  
(3) Gustav Heess GmbH  
(4) Cognis GmbH  
(5) Dow Corning  
30 (6) Schümann Sabol

**Beispiel 13 - Lip Fix**

	<u>Rohstoff</u>		<u>INCI</u>	<u>Gew.-%</u>
5	RonaCare™ Ectoin	(1)	ECTOIN	0,5
	Ethanol 96% reinst	(1)	ALCOHOL	70,0
	Ethocel	(2)	ETHYLCELLULOSE	1,0
	RonaCare™ CPC	(1)	CETYLPIRIDINIUM CHLORIDE	0,15
10	Wasser, demineralisiert		AQUA (WATER)	28,35

Herstellung:

15 Ethanol, Wasser und RonaCare™ CPC werden vorgelegt und unter Rühren der Verdicker eingestreut. Es wird bis zur klaren Lösung gerührt, RonaCare™ Ectoin zugegeben und unter Rühren gelöst.

Bemerkungen:

20 pH-Wert : 6,20 (23°C)

Bezugsquellen:

(1) Merck KGaA/Rona®  
25 (2) Dow Chemical

30

35

## Verzeichnis der Abbildungen

5	Figur 1: UVA-induzierte „second messenger“ –Freisetzung in Keratinozyten nach 24 h Ectoin Vorbehandlung.
	Figur 2: Ectoin und UVA-induzierte AP-2 Aktivierung
10	Figur 3: Inhibierung der UVA-induzierten ICAM-1 Genexpression durch Ectoin
15	Figur 4: Effekt von Ectoin auf die UVA-induzierte Bildung von mt-DNA-Mutationen
20	
25	
30	
35	

### Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Inhibierung der Freisetzung von Ceramiden.
2. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten zur Prophylaxe und zum Schutz menschlicher Haut vor vorzeitiger Hautalterung.
3. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus kompatiblen Soluten nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche zur Prophylaxe von und zum Schutz menschlicher Haut vor Faltenbildung.
4. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Ceramid-Freisetzung durch Radikale oder UV-Licht induziert wird.
5. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung die Expression von Matrixmetalloproteinasen verhindert wird.
6. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein verstärkter Abbau von Kollagenfasern der Haut vermieden wird.
7. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung die Expression pro-entzündlicher Proteine verhindert wird.



8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das pro-  
entzündliche Protein das Gen ICAM-1 ist.

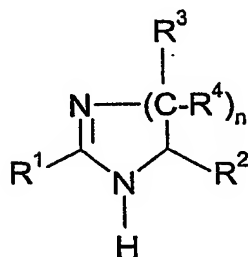
9. Verwendung nach Anspruch 1, 4, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet,  
dass durch die Inhibierung der Ceramid-Freisetzung die Bildung von  
reaktiven Sauerstoffspezies verhindert wird.

10. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass die Inhibierung der Ceramid-  
Freisetzung bei Personen mit Photodermatosen stattfindet.

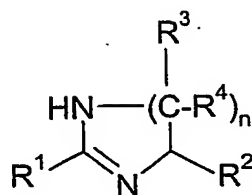
11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die  
Photodermatosen ausgewählt sind aus polymorpher Lichtdermatose,  
Lupus erythematodes und der Licht Urticaria.

12. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass die kompatiblen Solute in Form einer  
kosmetischen, dermatologischen oder pharmazeutischen Zubereitung  
vorliegen.

13. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass die kompatiblen Solute ausgewählt sind  
aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

5

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

10

$\text{R}^1$  H oder Alkyl,

$\text{R}^2$  H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- $\text{R}^5$ ,

15

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

$n$  1, 2 oder 3,

20

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

$\text{R}^5$  H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest

25

bedeuten.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

30

15. Verwendung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kompatiblen Solute in der

35

Zubereitung von 0,001 bis 50 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung beträgt.

5 16. Verwendung von kompatiblen Soluten zu Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe vor oder zum Schutz der menschlichen Haut. vor Faltenbildung.

10 17. Verwendung von kompatiblen Soluten zu Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe und zum Schutz menschlicher Haut vor vorzeitiger Hautalterung.

15 18. Verwendung von kompatiblen Soluten zu Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe oder Behandlung von Photodermatosen.

20 19. Verwendung von kompatiblen Soluten zu Herstellung einer Zubereitung geeignet zur Prophylaxe oder Behandlung von polymorpher Lichtdermatose, Lupus erythematodes und/oder der Licht Urticaria

25

30

35

Fig. 1

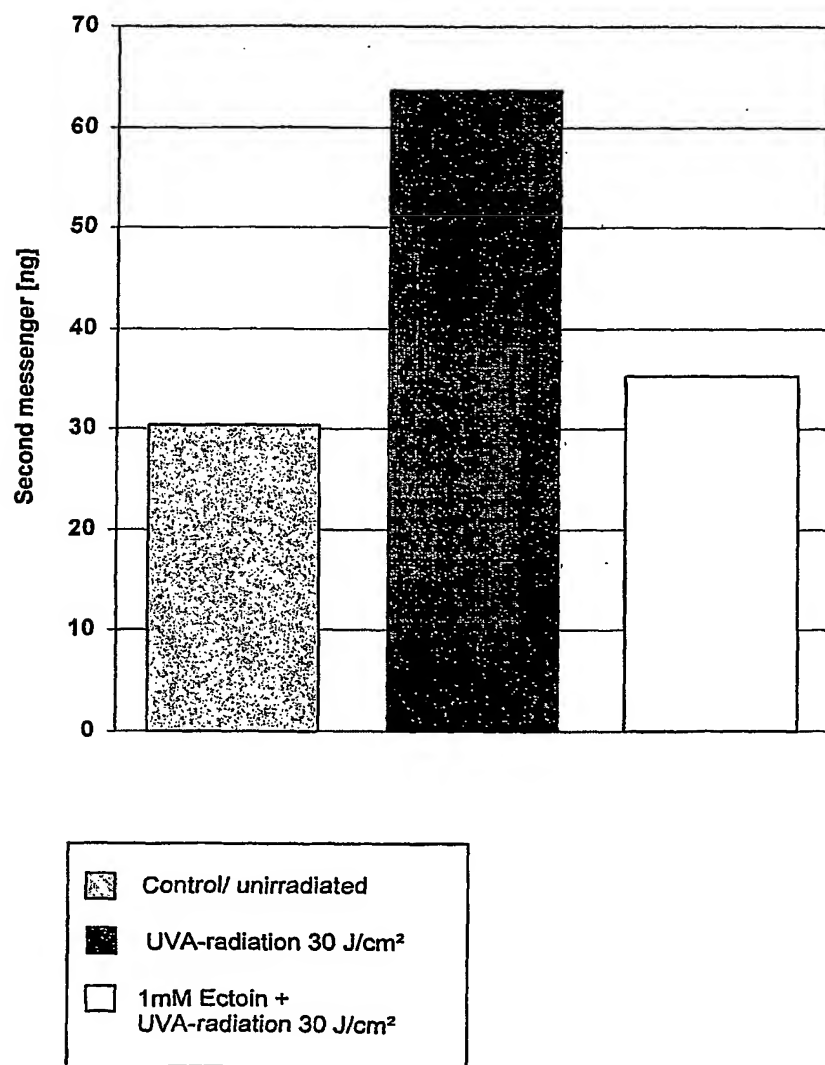


Fig. 2

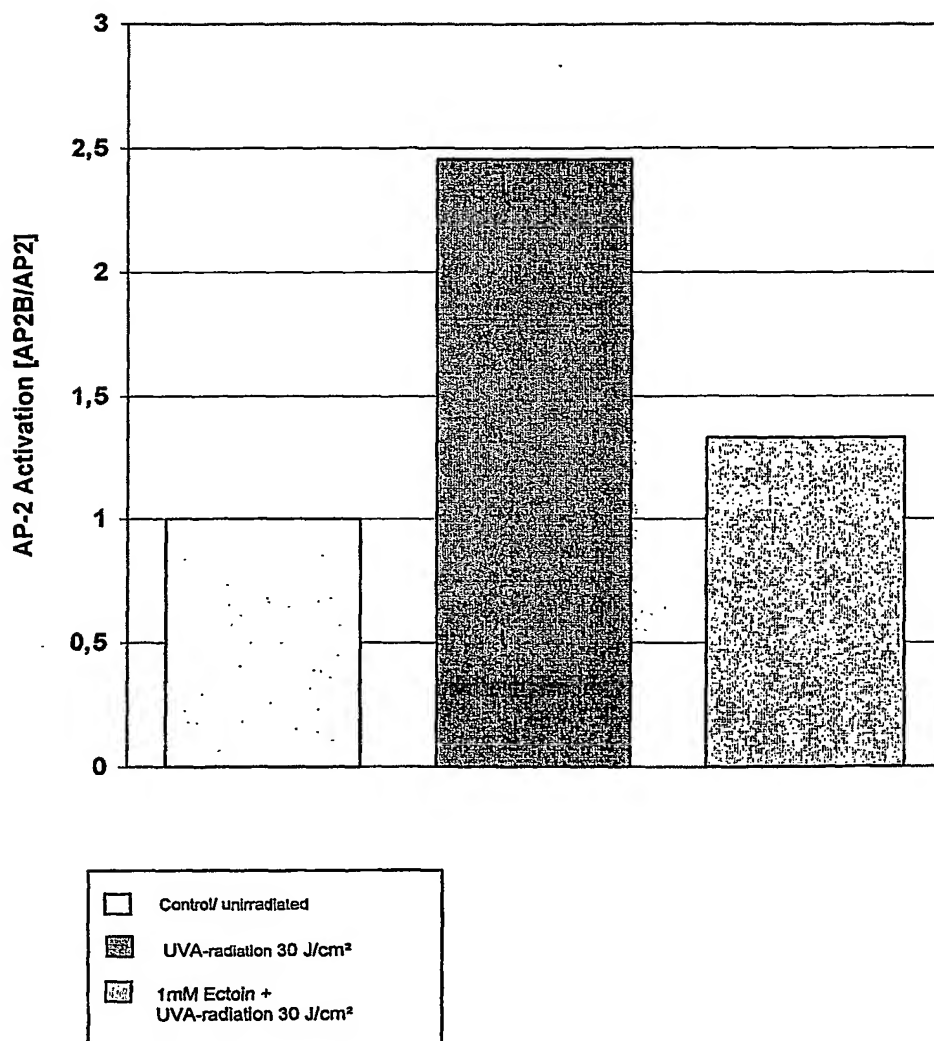


Fig. 3

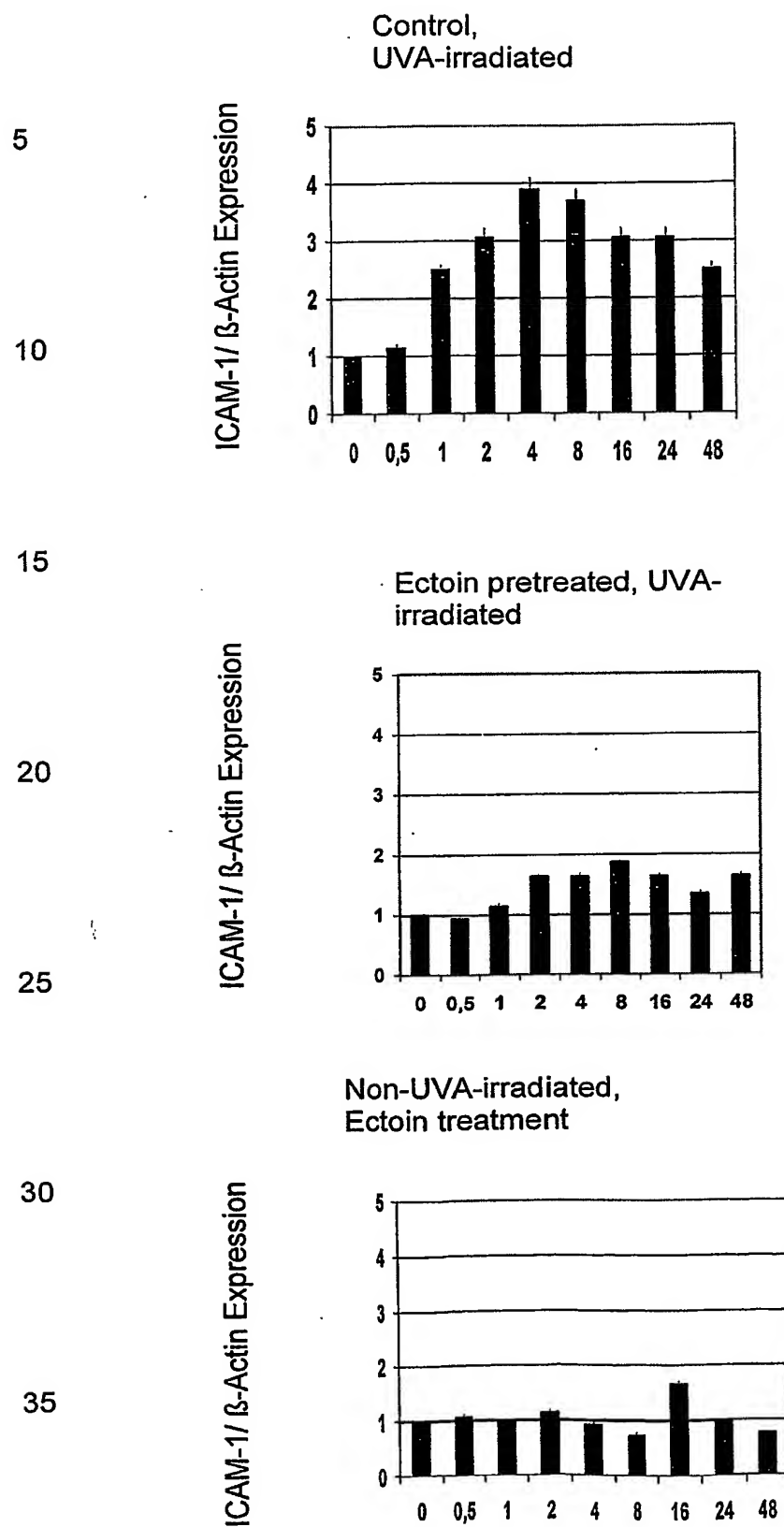


Fig. 4

5

10

15

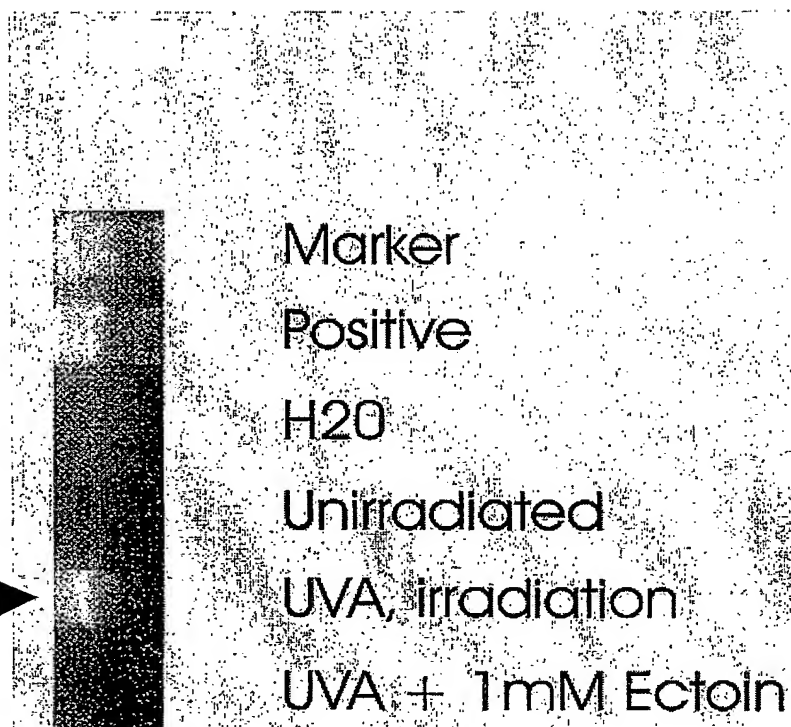
20

25

30

35

**712 bp**  
**mt-DNA-Mutation** ▶



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02146

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K7/48 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEYER N ET AL: "ECTOIN - A INNOVATIVE, MULTI-FUNCTIONAL ACTIVE SUBSTANCE FOR THE COSMETIC INDUSTRY" SOFW-JOURNAL SEIFEN, OELE, FETTE, WACHSE, VERLAG FUR CHEMISCHE INDUSTRIE, H. ZIOLKOWSKY K.G. AUGSBURG, DE, vol. 126, no. 12, December 2000 (2000-12), pages 26,28-29, XP001041687 ISSN: 0942-7694 Absatz: "Benefits and features of cosmetic products" page 27	1-19
X	DE 100 14 632 A (MERCK PATENT GMBH) 27 September 2001 (2001-09-27) page 2, line 5 - line 17 page 3, line 25 - line 65; claims -/-	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 2003

Date of mailing of the international search report

23/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pregetter, M



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02146

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 33 466 A (BEIERSDORF AG) 13 January 2000 (2000-01-13) cited in the application page 3, line 15 - line 32; claims ----	1-19
X	EP 1 125 583 A (BITOP GMBH) 22 August 2001 (2001-08-22) claims 1,2,9,10 ----	1-19
P, X	WO 03 007892 A (BIERGIESSER HELGA ;SAUERMANN GERHARD (DE); BEIERSDORF AG (DE); DOE) 30 January 2003 (2003-01-30) page 2, paragraph 4 page 3, paragraph 2 page 5, paragraph 3 page 6, paragraph 2 -page 7, paragraph 2 page 8, paragraph 4; claims 1,3 ----	1-19
X	WO 00 76528 A (BARTH STEFAN ;BITOP GMBH (DE)) 21 December 2000 (2000-12-21) page 1, paragraph 4 - paragraph 5; claim 5 ----	1-19
X	WO 01 76572 A (BITOP GMBH ;SCHWARZ THOMAS (DE)) 18 October 2001 (2001-10-18) claims 1,10,11 ----	1-19
X	EISVOGEL M.: "Sun protection with anti-ageing Merck puts Ectoin to work" COSSMA, no. 4, 2001, pages 32-33, XP009012023 the whole document -----	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02146

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-15**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**see supplemental sheet further information PCT/ISA/210**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**Continuation of Box I.1**

Although Claims 1-15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compounds or composition.

---

**Continuation of Box I.1****Claims: 1-15**

Although Claims 1-15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compounds or composition.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02146

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10014632	A	27-09-2001	DE 10014632 A1	27-09-2001
			AU 5468801 A	08-10-2001
			WO 0172263 A2	04-10-2001
			EP 1265593 A2	18-12-2002
DE 19933466	A	13-01-2000	DE 19933466 A1	13-01-2000
			DE 19933460 A1	13-01-2000
			DE 19933461 A1	13-01-2000
			DE 19933462 A1	13-04-2000
			DE 19933463 A1	13-01-2000
			DE 19933464 A1	13-01-2000
EP 1125583	A	22-08-2001	EP 1125583 A1	22-08-2001
			CA 2399486 A1	16-08-2001
			WO 0158446 A1	16-08-2001
			EP 1263432 A1	11-12-2002
WO 03007892	A	30-01-2003	DE 10133201 A1	23-01-2003
			WO 03007892 A2	30-01-2003
WO 0076528	A	21-12-2000	AU 5812800 A	02-01-2001
			CA 2376894 A1	21-12-2000
			WO 0076528 A2	21-12-2000
			EP 1183047 A2	06-03-2002
			JP 2003501479 T	14-01-2003
WO 0176572	A	18-10-2001	WO 0176572 A2	18-10-2001
			EP 1272201 A2	08-01-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02146

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K7/48 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BEYER N ET AL: "ECTOIN - A INNOVATIVE, MULTI-FUNCTIONAL ACTIVE SUBSTANCE FOR THE COSMETIC INDUSTRY" SOFW-JOURNAL SEIFEN, OELE, FETTE, WACHSE, VERLAG FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE, H. ZIOLKOWSKY K.G. AUGSBURG, DE, Bd. 126, Nr. 12, Dezember 2000 (2000-12), Seiten 26,28-29, XP001041687 ISSN: 0942-7694 Absatz: "Benefits and features of cosmetic products" Seite 27	1-19
X	DE 100 14 632 A (MERCK PATENT GMBH) 27. September 2001 (2001-09-27) Seite 2, Zeile 5 - Zeile 17 Seite 3, Zeile 25 - Zeile 65; Ansprüche -/-	1-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Juni 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Pregetter, M

## INTERNATIONALES FORSCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02146

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 33 466 A (BEIERSDORF AG) 13. Januar 2000 (2000-01-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 15 - Zeile 32; Ansprüche ----	1-19
X	EP 1 125 583 A (BITOP GMBH) 22. August 2001 (2001-08-22) Ansprüche 1,2,9,10 ----	1-19
P,X	WO 03 007892 A (BIERGIESSER HELGA ;SAUERMANN GERHARD (DE); BEIERSDORF AG (DE); DOE) 30. Januar 2003 (2003-01-30) Seite 2, Absatz 4 Seite 3, Absatz 2 Seite 5, Absatz 3 Seite 6, Absatz 2 -Seite 7, Absatz 2 Seite 8, Absatz 4; Ansprüche 1,3 ----	1-19
X	WO 00 76528 A (BARTH STEFAN ;BITOP GMBH (DE)) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Seite 1, Absatz 4 - Absatz 5; Anspruch 5 ----	1-19
X	WO 01 76572 A (BITOP GMBH ;SCHWARZ THOMAS (DE)) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Ansprüche 1,10,11 ----	1-19
X	EISVOGEL M.: "Sun protection with anti-ageing Merck puts Ectoin to work" COSSMA, Nr. 4, 2001, Seiten 32-33, XP009012023 das ganze Dokument -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/02146

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-15  
well sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.  
well sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
well es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 1-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 1-15

Obwohl die Ansprüche 1-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.



# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02146

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10014632 A	27-09-2001	DE 10014632 A1	27-09-2001
		AU 5468801 A	08-10-2001
		WO 0172263 A2	04-10-2001
		EP 1265593 A2	18-12-2002
DE 19933466 A	13-01-2000	DE 19933466 A1	13-01-2000
		DE 19933460 A1	13-01-2000
		DE 19933461 A1	13-01-2000
		DE 19933462 A1	13-04-2000
		DE 19933463 A1	13-01-2000
		DE 19933464 A1	13-01-2000
EP 1125583 A	22-08-2001	EP 1125583 A1	22-08-2001
		CA 2399486 A1	16-08-2001
		WO 0158446 A1	16-08-2001
		EP 1263432 A1	11-12-2002
WO 03007892 A	30-01-2003	DE 10133201 A1	23-01-2003
		WO 03007892 A2	30-01-2003
WO 0076528 A	21-12-2000	AU 5812800 A	02-01-2001
		CA 2376894 A1	21-12-2000
		WO 0076528 A2	21-12-2000
		EP 1183047 A2	06-03-2002
		JP 2003501479 T	14-01-2003
WO 0176572 A	18-10-2001	WO 0176572 A2	18-10-2001
		EP 1272201 A2	08-01-2003